

Luciana Bahia  
Marília de Brito Gomes

Unidade de Diabetes,  
Departamento de Medicina  
Interna, Universidade do Estado  
do Rio de Janeiro, RJ.

RESUMO

Para analisar a influência de fatores clínicos, demográficos e laboratoriais sobre os níveis de esteróides sexuais e SHBG, estudamos 28 homens com diabetes tipo 2 (DM2) e 27 não-diabéticos, nos quais foram medidos o índice de massa corporal (IMC), a relação cintura quadril (RCQ) e a circunferência da cintura. Foram dosados: glicose, hemoglobina glicada, insulina, peptídeo C, estradiol, testosterona e SHBG. O índice de testosterona livre (ITL) foi calculado dividindo-se o valor da testosterona total (TT) pelo valor da SHBG. Utilizamos o índice HOMA-R como indicativo de resistência insulínica. Observamos que os diabéticos apresentavam HOMA-R mais elevado do que os não-diabéticos ( $4,7 \pm 2,7$  vs  $2,75 \pm 1,6$ ;  $p = 0,04$ ), tendência a menores níveis de TT (3400 (1829-7000) vs. 4267 (2097-7074)pg/ml;  $p = 0,07$ ) e menor ITL (81,1 (46,3-200,1) vs. 96,1 (31,9-176,7);  $p = 0,02$ ). Na análise de regressão linear, a idade foi a única variável que influenciou o ITL ( $r = 0,34$ ,  $r^2 = 0,12$ ;  $p = 0,01$ ) e o índice HOMA-R ( $r = 0,54$ ,  $r^2 = -0,29$ ;  $p = 0,0005$ ) e a idade ( $r = 0,50$ ,  $r^2 = 0,18$ ;  $p = 0,0004$ ) influenciaram a SHBG. Concluimos que o DM foi um dos fatores determinantes de menores níveis de TT e livre em um grupo de homens pareados para idade e adiposidade, porém a idade foi o fator mais importante em homens com ou sem DM. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/3:256-260**)

**Descritores:** Esteróides sexuais; SHBG; Diabetes; Idade; Homens

ABSTRACT

**Influence of Age and Diabetes On Sex Steroids and SHBG in Men.**

To study the role of clinical, demographic and laboratory factors on the levels of sex steroids, we studied 28 men with type 2 diabetes (DM2) and 27 non-diabetic controls. Body mass index (BMI), waist size and waist-hip ratio (WHR) were measured in all, as well as, glucose, hemoglobin A1c, insulin, peptide C, estradiol, testosterone, and SHBG. The free testosterone index (FTI) was calculated by dividing total testosterone (TT) by SHBG. The HOMA-R index was used as a measure of insulin resistance. We found that diabetics had a higher HOMA-R than non-diabetics ( $4.7 \pm 2.7$  vs.  $2.75 \pm 1.6$ ;  $p = 0.04$ ), a tendency toward lower levels of TT (3400 (1829-7000) vs. 4267 (2097-7074)pg/ml;  $p = 0.07$ ) and lower FTI (81.1 (46.3-200.1) vs. 96.1 (31.9-176.7);  $p = 0.02$ ). Linear regression analysis showed that age was the only variable that affected FTI ( $r = 0.34$ ,  $r^2 = 0.12$ ;  $p = 0.01$ ) and that HOMA-R ( $r = 0.54$ ,  $r^2 = -0.29$ ;  $p = 0.0005$ ) and age ( $r = 0.50$ ,  $r^2 = 0.18$ ;  $p = 0.0004$ ) influenced SHBG. We conclude that diabetes is partially responsible for lower levels of total and free testosterone in men matched for age and degree of body fat, but age was the most important determinant of lower level of androgens in men with and without diabetes. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/3:256-260**)

**Keywords:** Sex steroids; SHBG; Diabetes; Age; Men

Recebido em 11/09/02  
Revisado em 28/01/03  
Aceito em 02/04/03

O ENVELHECIMENTO HUMANO está associado com várias modificações corporais. Observa-se um aumento da massa gorda, principalmente na região abdominal, e diminuição da massa magra, um quadro de composição corporal favorável a um aumento da resistência à insulina e assim a um maior risco de diabetes e de doenças cardiovasculares. Diferente do que acontece com as mulheres, com a marcante cessação da função gonadal, discutiu-se durante muitos anos se, de fato, haveria uma queda nos níveis de androgênios que caracterizasse um estado de andropausa. Uma grande quantidade de estudos nas duas últimas décadas, contudo, suportam este conceito e demonstram que há uma queda parcial e progressiva dos níveis da testosterona e de outros androgênios a partir da terceira ou quarta décadas de vida (1,2). Dessa forma, a deficiência de androgênios no homem idoso tem sido diagnosticada com maior frequência, embora não sendo um processo homogêneo entre homens da mesma faixa etária. Discute-se se esta diminuição seria decorrente do próprio processo de envelhecimento ou pela ocorrência de doenças crônicas (diabetes, obesidade, doenças cardíacas, neoplasias etc), uso de medicamentos e outros fatores adversos (fumo, drogas, fatores psicossociais) (1).

Os estudos epidemiológicos mais recentes têm demonstrado haver, de fato, marcada diminuição nos níveis de androgênios com a idade. O *Baltimore Longitudinal Study on Aging* (1) demonstrou um aumento progressivo do percentual de homens com níveis baixos de testosterona (em níveis compatíveis com hipogonadismo). Um maior número de homens apresenta-se hipogonádico pelo índice de testosterona livre (ITL) do que pela testosterona total, parecendo haver um aumento progressivo na diferença dos resultados pelos dois critérios nas últimas décadas de vida, de forma que cerca de 70 a 90% dos homens acima de 70 anos demonstram um ITL em níveis baixos. O *Massachusetts Male Aging Study* (2) demonstrou que a redução de testosterona total é de cerca de 35% entre 35 e 75 anos, enquanto a testosterona livre (TL) decresce entre 50 a 60% neste mesmo período. Foram estudados 1709 homens de 39-70 anos, sendo que 829 (49%) apresentavam pelo menos uma doença crônica e tiveram uma maior tendência de queda dos androgênios com a idade. Haviam 547 (32%) obesos e apenas 41 indivíduos (2%) eram diabéticos, e apenas a obesidade, provavelmente devido à maior prevalência, mostrou ser um fator influenciador da queda de androgênios.

Esta diminuição da testosterona parece ser decorrente da diminuição da função e/ou número de células de Leydig (3), podendo haver um papel da

diminuição dos mecanismos hipotalâmicos e hipofisários de controle (4). Estas alterações testiculares também poderiam ser decorrentes de fatores vasculares locais, com diminuição da oxigenação testicular, e também de fatores imunológicos (4). Alguns autores, através de estudos em ratos pancreatectomizados, sugerem que a hiperglicemia crônica possa ter efeito deletério sobre a microvasculatura testicular, acarretando diminuição do número e função das células de Leydig (5).

Os níveis da proteína carreadora dos esteróides sexuais, a SHBG, demonstra uma tendência de aumento ao longo dos anos (2), diferente do que ocorre com os androgênios. A insulina e o IGF-1 são determinantes da concentração de SHBG, sendo demonstrado *in vitro* que estes são capazes de inibir a produção hepática de SHBG (6). Nos estados de resistência insulínica, observa-se diminuição nos níveis de SHBG (7-9).

A diminuição nos níveis de testosterona e de SHBG são fatores de risco definidos para o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2, provavelmente decorrentes da associação destas alterações hormonais com resistência insulínica (9).

Com o objetivo de analisar a influência de fatores clínicos e demográficos, da resistência insulínica e do diabetes sobre os níveis de esteróides sexuais e SHBG, estudamos um grupo de homens com mais de 60 anos com e sem DM2, pareados pelo índice de massa corporal (IMC).

## PACIENTES E MÉTODOS

Foram estudados 28 homens com DM2, classificados de acordo com critérios da Associação Americana de Diabetes, com idade média de  $68,1 \pm 5,8$  anos (60-85) e duração conhecida do DM de  $11 \pm 10,3$  anos (0-33), e 27 indivíduos não-diabéticos, com idade média de  $66,1 \pm 4,7$  anos (60-80) e com tolerância normal à glicose (tabela 1).

O IMC foi calculado dividindo-se o peso (kg) pela altura ao quadrado ( $m^2$ ). A relação cintura-quadril (RCQ) foi determinada pela divisão da circunferência abdominal (menor medida entre a cicatriz umbilical e o rebordo costal inferior) e pélvica (maior medida ao nível dos trocanteres femurais) utilizando-se fita métrica com precisão de 0,5cm. Analisamos também a medida da cintura isoladamente como indicativa de adiposidade abdominal.

Todos os indivíduos foram submetidos à coleta de sangue entre 8 e 10h da manhã, após jejum de 12h.

**Tabela 1.** Características dos grupos estudados.

VARIÁVEIS	DIABÉTICOS n = 28	NÃO DIABÉTICOS n = 27	Valor de p
Idade (anos)	64,4 ± 7,5 (49-85)	61,6 ± 7,8 (46-80)	0,18
Duração do DM (anos)	11,3 ± 9,5 (0-35)	-	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,2 ± 4,5 (19,7-39,3)	27,2 ± 3,6 (18,3-35,8)	0,86
Cintura (cm)	93,9 ± 10,3 (74-116)	89,5 ± 9,3 (55-97,8)	0,80
RCQ (cintura/quadril)	0,95 ± 0,07 (0,79-1,14)	0,9 ± 0,09 (0,5-1,16)	0,28

Foram realizadas as seguintes dosagens no Laboratório Central do Hospital Universitário Pedro Ernesto: glicemia (valor de referência VR: 70-110mg/dl) e hemoglobina glicada (VR: 4,5-6,2%). A glicemia foi determinada pelo método da glicose-oxidase e a hemoglobina glicada por cromatografia líquida de alta performance utilizando o aparelho L-9100 Merck Hitachi.

No Laboratório de Hormônios do Setor de Endocrinologia foram dosados: peptídeo C (VR: 0,9-4,0ng/ml), estradiol (VR: 0-56pg/ml), testosterona (VR: 2000-8100pg/ml) e SHBG (VR: 13-71nmol/l) por imunoensaio enzimático por quimioluminescência (DPC) e insulina por RIE em fase sólida (DPC) (VR: 3-30μUI/ml).

O índice de testosterona livre (ITL) foi calculado dividindo-se o valor da testosterona total pelo valor da SHBG. Utilizamos o índice HOMA-R como indicativo de resistência insulínica: insulina (μU/ml) x glicemia (mmol/l) / 22,5, para isso os resultados da glicemia (mg/dl) foram multiplicados por 0,05551 (10).

No grupo com DM havia 9 indivíduos que utilizavam insulina para tratamento e foram excluídos nas análises de insulina e HOMA-R.

A análise estatística foi realizada a partir dos dados coletados de todos os pacientes e arquivados no programa de epidemiologia EPI INFO, versão 6.02, outubro de 1994, para DOS, e analisados pelo programa SPSS para Windows, versão 6.0. O teste de Kolmogorov-Smirnov com nível de significância de Lilliefors foi usado para se testar a normalidade da dis-

tribuição de variáveis contínuas. Quando as variáveis não apresentavam distribuição normal, utilizamos o teste de Mann-Whitney para a comparação entre duas amostras independentes. Nas demais comparações utilizou-se os testes t de Student e a Análise de Variância (one-way-ANOVA). A correlação de Spearman foi utilizada quando indicada, sendo realizada a regressão múltipla em *stepwise* com as variáveis significativas (p < 0,05). Os dados são apresentados como média±desvio padrão (DP) ou mediana (mínimo-máximo). Considerou-se como significativo um valor de p bicaudal <0,05.

## RESULTADOS

Os diabéticos apresentavam índice HOMA-R mais elevado do que os não-diabéticos (4,7±2,7 vs. 2,75±1,6; p= 0,04), tendência a menores níveis de TT (3400 [1829-7000] vs. 4267 [2097-7074]pg/ml; p= 0,07) e menor ITL (81,1 [46,3-200,1] vs. 96,1 [31,9-176,7]; p= 0,02) do que os não-diabéticos (tabela 2).

A tabela 3 mostra que houve correlação entre TT e índice HOMA-R (r= -0,28; p= 0,05), entre ITL e idade (r= -0,38; p= 0,003), glicose (r= -0,25; p= 0,05) e hemoglobina glicada (r= -0,30; p= 0,02), entre SHBG e idade (r= 0,46; p= 0,000) e peptídeo C (r= -0,31; p= 0,01).

**Tabela 2.** Resultados da análise laboratorial.

VARIÁVEIS	DIABÉTICOS n = 28	NÃO DIABÉTICOS n = 27	Valor de p
Glicose	169,7 ± 48 (113/283)	96,4 ± 10,5 (76/110)	<b>0,000</b>
HbA1c	7,1 ± 1,6 (5,1/10,9)	4,6 ± 0,3 (4/5,4)	<b>0,000</b>
Insulina	11,25 ± 6 (4,8/26,5)**	11,2 ± 6,1 (2,8/28,6)	0,9
Peptídeo C	1,5 ± 0,8 (0/3,3)	1,9 ± 0,9 (1/5,9)	0,1
HOMA-R	4,7 ± 2,7 (1,35/10)**	2,75 ± 1,6 (0,5/7,4)	<b>0,004</b>
Testosterona total	3814 ± 1485 (1829/7000)	4347 ± 127 (2097/7074)	0,07
ITL	82,3 ± 31,3 (46,4/200,1)	100,5 ± 34,9 (31,9/176,7)	<b>0,02</b>
Estradiol	42,5 ± 33,8 (20/167)	38,8 ± 32,9 (15/192)	0,71
SHBG	49 ± 17,8 (20/82)	45,7 ± 14 (18/90)	0,53

\*\* n= 19, não usuários de insulina.

**Tabela 3.** Análise de correlação entre variáveis clínicas e laboratoriais.

	Testosterona Total	ITL	SHBG	Estradiol
IMC	-0,16	-0,01	-0,14	0,05
Cintura	-0,16	-0,09	-0,02	-0,05
Idade	0,04	-0,38 **	0,46 ***	0,17
Glicose	-0,15	-0,25 *	0,09	0,16
HbA1c	-0,09	-0,30 *	0,17	0,11
Insulina	-0,14	0,05	-0,24	0,19
PeptídeoC	-0,17	0,10	-0,31 *	0,42 *
HOMA-R	-0,28 *	-0,08	-0,24	0,19
Testosterona	1,0	0,48 ***	0,51 ***	0,14
ITL	0,48 ***	1,0	-0,46 ***	-0,06
SHBG	0,51 ***	-0,46 ***	1,0	0,17
Estradiol	0,14	-0,06	0,17	1,0

ITL: Índice de Testosterona Livre; \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,005$ ; \*\*\* $p < 0,001$

No modelo de regressão linear utilizando a TT como variável dependente e glicose, HbA1c, idade e HOMA-R como variáveis independentes, não observamos nenhuma correlação. No mesmo modelo de regressão linear utilizando o ITL como variável dependente, observamos que a idade foi a variável independente mais significativa ( $r = 0,34$ ,  $r^2 = 0,12$ ;  $p = 0,01$ ) e utilizando a SHBG como variável dependente observamos correlação com HOMA-R ( $r = 0,54$ ,  $r^2 = 0,29$ ;  $p = 0,0005$ ) e idade ( $r = 0,50$ ,  $r^2 = 0,18$ ;  $p = 0,0004$ ).

## DISCUSSÃO

A diminuição dos níveis de testosterona em homens com o envelhecimento tem sido demonstrada em numerosos estudos (1,2), embora alguns, mais antigos, não tenham conseguido demonstrar este evento (11,12), provavelmente devido a diferenças metodológicas. A presença de doenças crônicas, como o DM, é capaz de alterar a secreção testicular de androgênios e, desta forma, ser uma importante variável de confundimento.

Neste estudo, observamos que os diabéticos apresentavam menores níveis de TT e ITL em comparação com os não-diabéticos, independente do IMC e adiposidade abdominal, o que está de acordo com os estudos da literatura que demonstram ser o DM uma condição que acelera a queda da produção de androgênios com a idade (2,7). Embora tenhamos observado correlação entre testosterona e o índice de resistência insulínica (HOMA-R), e entre o ITL e glicemia e hemoglobina glicada, na análise de regressão apenas a idade se correlacionou com o ITL. Nossos achados corroboram a idéia que a idade ainda é o fator mais importante para a queda de androgênios nestes indivíduos.

A SHBG tende a aumentar com a idade, assim como sua capacidade de ligação (2), o que foi demonstrado neste estudo pela correlação positiva entre SHBG e idade. O mecanismo responsável por tal alteração não está completamente definido, podendo ser decorrente da diminuição da ação da insulina, da testosterona ou de GH/IGF-1 que ocorre normalmente com o envelhecimento. Observamos uma correlação negativa entre SHBG e HOMA-R, o que é confirmado através de vários estudos que demonstram que a diminuição de SHBG é um forte marcador de resistência insulínica (13,14) e fator de risco para o desenvolvimento de DM2 em mulheres e homens (15,16). O fato de não termos observado menores concentrações de SHBG no grupo com DM pode ser decorrente do tamanho da amostra e heterogeneidade do grupo estudado, em relação à duração da doença, grau de resistência insulínica e idade.

Os níveis de testosterona têm influência sobre a distribuição de gordura, e já foi demonstrado em estudo prospectivo que baixos níveis de testosterona são preditores de um aumento de gordura visceral, e provavelmente responsáveis pelo aumento do risco de DM2 (17). Com o envelhecimento, observamos um declínio nos níveis de testosterona e aumento da gordura visceral, ambos fatores de risco para o desenvolvimento do DM2, porém neste estudo não conseguimos demonstrar relação entre esteróides sexuais e SHBG com as medidas antropométricas, provavelmente pela ampla variação do IMC nos grupos estudados ( $19,7-39,3 \text{ kg/m}^2$ ) com apenas 15 indivíduos com  $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ . Embora muitos destes apresentassem resistência insulínica, a amostra de indivíduos com excesso de peso e obesidade foi pequena, o que pode justificar o fato de não termos observado uma correlação estatisticamente significativa entre IMC e SHBG ( $r = -0,14$ ;  $p = 0,28$ ). Mesmo quando analisamos apenas o grupo diabético, teoricamente com maior frequência de resistência insulínica, não conseguimos demonstrar tal correlação ( $r = -0,15$ ;  $p = 0,44$ ).

A prevalência de disfunção erétil na população americana entre 40-70 anos é de 52%, enquanto entre diabéticos este número pode chegar a 75% (18). Esta prevalência aumenta com a idade, duração do DM e pior controle metabólico (19), porém ainda não está claro se existiria uma relação direta entre os níveis de testosterona e a função erétil, nem tão pouco se a reposição hormonal poderia melhorar esta disfunção. Apenas um pequeno estudo com DM1 demonstrou que aqueles com disfunção erétil tinham menores níveis de androgênios adrenais (DHEA e DHEA-S), além de correlação com as outras complicações vasculares, duração do DM e idade (20).

O reconhecimento da andropausa como uma entidade clínica suporta a recomendação da terapia de reposição com testosterona, e isto vem adquirindo uma crescente aceitação. É importante enfatizar que os androgênios afetam diferentes sistemas do organismo, incluindo o metabolismo de carboidratos e lipídeos, hematopoiese, homeostase do cálcio, mineralização óssea, trofismo muscular, órgãos sexuais masculinos e atividade sexual. Marin e cols. (21) observaram que a reposição de testosterona diminuiu a quantidade de gordura visceral e melhorou a sensibilidade à insulina em homens obesos de meia-idade. Não existem, até hoje, estudos controlados de reposição de testosterona em homens com DM. Baseado no fato de que indivíduos hipogonádicos apresentam maior adiposidade visceral e resistência insulínica, a reposição androgênica em diabéticos teria todos os efeitos gerais acrescidos de efeitos benéficos sobre composição corporal e metabolismo glicídico.

Pelo presente estudo, concluímos que o DM colaborou para menores níveis de TT e livre em um grupo de homens pareados para idade e adiposidade, sendo que a idade foi o fator mais importante na determinação de menores níveis de androgênios em homens com ou sem DM. Estudos prospectivos com reposição androgênica em homens diabéticos irão adicionar subsídios para determinar o impacto dos esteróides no metabolismo em geral.

## REFERÊNCIAS

1. Harman SM, Metter EF, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:724-31.
2. Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C. Age, disease and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. **J Clin Endocrinol Metab** 1991;73:1016-25.
3. Neaves WB, Johnson L. Leydig cell numbers, daily sperm production and gonadotropin levels in aging men. **J Clin Endocrinol Metab** 1984;59:752-63.
4. Vermeulen A, Kaufman JM. Aging and the hypothalamo-pituitary axis in men. **Horm Res** 1995;43:25-8.
5. Jackson FL, Hutson JC. Altered responses to androgen in diabetic male rats. **Diabetes** 1984;33:819-24.
6. Plymate SR, Hoop RC, Jones RE, Matej LA. Regulation of sex hormone-binding globulin production by growth factors. **Metabolism** 1990;39:967-70.
7. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, Horton ES, McKinlay JB. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. **Diabetes Care** 2000;23:490-4.
8. Oh JY, Barret-Connor E, Wedick NM, Wingard DL. Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: The Rancho Bernardo Study. **Diabetes Care** 2000;25:55-60.
9. Haffner SM. Sex hormone-binding protein, hyperinsulinemia and insulin resistance and non-insulin dependent diabetes. **Horm Res** 1996;45:233-7.
10. Matthews DR, Hosken JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia** 1985;28:412-9.
11. Harman SM, Tsitouras PD. Reproductive hormones in aging men. Measurements of sex steroids, basal luteinizing hormone and Leydig cell response to human chorionic gonadotropin. **J Clin Endocrinol Metab** 1980;51:35-41.
12. Sparrow D, Bosse R, Rowe JW. The influence of age, alcohol consumption and body build on gonadal function in men. **J Clin Endocrinol Metab** 1980;51:508-12.
13. Birkeland KI, Kristian F, Hanssen F. Level of sex-hormone-binding globulin is positively correlated with insulin sensitivity in men with type 2 diabetes. **J Clin Endocrinol Metab** 1993;76:275-8.
14. Goodman-Gruen D, Barret-Connor E. Sex differences in the association of endogenous sex hormone levels and glucose tolerance status in older men and women. **Diabetes Care** 2000;23:912-8.
15. Lindstedt G, Lundberg P, Lapidus L, Lundgren H, Bengtsson C, Björntorp P. Low sex hormone-binding globulin concentration as independent risk factor for development of NIDDM: 12-yr follow-up of population study of women in Gothenburg, Sweden. **Diabetes** 1991;10:123-8.
16. Haffner S, Shaten J, Stern MP, Smith GD, Kuller L. Low levels of sex hormone-binding globulin and testosterone predict the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in men. **Am J Epidemiol** 1996;143:889-97.
17. Tsai EC, Boylo EJ, Leonetti DL, Fujimoto WY. Low serum testosterone level as a predictor of increased visceral fat in Japanese-American men. **Int J Obes Metab Disord** 2000;24:485-91.
18. Hakim LS, Goldstein I. Diabetic sexual dysfunction. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1996;25:379-400.
19. Fedele D, Coscelli C, Cucinotta D, Forti G, Santeusano F, Viaggi S, et al. Incidence of erectile dysfunction in Italian men with diabetes. **J Urol** 2001;166:1368-71.
20. Alexopoulou O, Jamart J, Maiter D, Hermans MP, De Hertogh R, De Nayer P, et al. Erectile dysfunction and lower androgenicity in type 1 diabetic patients. **Diabetes Metab** 2001;27:329-36.
21. Marin P, Homang S, Jonsson G, Björntorp P. The effects of testosterone treatment on body composition and metabolism in middle aged obese men. **Int J Obes Metab Disord** 1992;16:991-7.

## Endereço para correspondência

Luciana Bahia  
Rua Professor Manoel Ferreira, 89 COB10  
22451-030 Rio de Janeiro, RJ  
e.mail: lucianabahia@uol.com.br